

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Наставно-научно веће

Предмет: Образложење предлога теме докторске дисертације

Молим Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Хемијског факултета да одобри изразу докторске дисертације под насловом:

„Тотална синтеза (+)-ваихоенсена“

1. Научна област: Органска хемија
2. Предмет научног истраживања

У оквиру ове докторске дисертације планирана је енантиселективна тотална синтеза структурно сложеног, тетрацикличног дитерпена (+)-ваихоенсена, која се заснива на радикалској домино-секвенци као кључној реакцији у синтези. Поред добијања циљног молекула, успешна реализација истраживања би дала значајан допринос развоју метода за синтезу тополошки сложених система са већим бројем кватернарних стереоцентра.

3. Основне хипотезе:

Присуство кватернарних центара често је у комплексним природним производима. Познати су случајеви код којих кватернарни центри имају значајан утицај на реактивност, као на пример убрзавање циклизационих реакција (Thorpe-Ingold-ов ефекат).¹ Осим тога, увођење кватернарног центра у молекула који је кандидат за лек, може поспешити његову биолошку активност као и метаболичку стабилност.² Изражене стерне сметње у њиховој околини, као и ограничен број доступних реакција за њихово добијање чине ове структурне мотиве изазовним за органске хемичаре.³ Карактеристичан пример је ваихоенсен, дитерпен изолован из *Podocarpus totara var. Waihoensis*, који поседује [6.5.5.5] тетрациклично језгро са шест консекутивних стереоцентра, од којих су четири кватернарна. Ово једињење означено је од еминентних органских хемичара као „један од највећих изазова за тоталну синтезу“.^{4,5}

До сада су описане 4 тоталне синтезе овог једињења, које се углавном заснивају на инкременталном порасту структурне сложености синтетичких интермедијера. Наш приступ заснива се на радикалској домино-реакцији, која би у једном кораку водила затварању 3 прстена и стварању 3 стереоцентра, чиме би био остварен велики пораст молекулске комплексности у једном једином кораку. Дијастереоселективност предложене радикалске каскаде омогућава да се иницијална конфигурација јединог стереоцентра у циклизационом прекурзору, транспонује на 3 новонастала центра. Ово би било значајно научно остварење, са могућом применом и на синтезе других, структурно сложених полицикличних система са већим бројем стереоцентра.

Почетна фаза истраживања би обухватала синтезу напредног интермедијера, радикалног прекурсора који би због присуства функционалности у погодним положајима подлегао секвенционалној-домино реакцији, чиме би се постигао висок ниво молекулске сложености у једном кораку. Наредна фаза би обухватала примену допунских реакција у циљу завршетка синтезе природног производа као и оптимизацију већ изведених реакција. Примена ове методологије, којом се у једном кораку формира ангуларни трикинански скелет и формира већи број кватернарних центара, омогућила би брз и ефикасан приступ и другим комплексним полицикличним природним производима.

4. Циљеви истраживања и очекивани резултати:

- 1) Основни циљ је тотална синтеза оптички обогаченог (+)-ваихоенсена применом слободно-радикалске домино-реакције као кључног корака у синтези овог тополошки сложеног молекула. С обзиром на структурну сложеност ваихоенсена, истраживање ће започети модел-студијом, у којој ће бити испитани различити радикалски прекурсори, реагенси, иницијатори и реакциони услови. У другој фази приступили бисмо тоталној синтези рацемског ваихоенсена, а затим, по успешној реализацији овог циља, и енантиоселективној синтези (+)-ваихоенсена. Асиметрична индукција била би остварена у реакцији коњуговане адиције, која је један од корака у синтези циклизационог прекурсора.
- 2) Наш приступ требало би да резултира тоталном синтезом која је краћа и супериорна у односу на постојеће, у смислу броја корака и укупног приноса. Успешна реализација планиране синтезе била би и својеврсна реafirмација примене слободно-радикалских реакција и принципа домино-реакција на синтезу тополошки сложених система, што би био веома значајан научни допринос.

5. Методе истраживања

У истраживању ће се користити стандардне лабораторијске технике и методе органске синтезе, по потреби у анхидрованим условима и у атмосфери аргона, уз примену у литератури описаних реакција стварања угљеник-угљеник везе, као и реакција трансформација функционалних група.

Интермедијери и производи ће бити пречишћени стандардним лабораторијским методама попут вакуум, гравитационе и Flash хроматографије на стубу силика-гела, дестилацијама на сниженом притиску и на кратком путу, као и кристализацијом, уз структурну карактеризацију добијених једињења 1D и 2D методама нуклеарне магнетне резонанције (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC, NOESY), инфрацрвеном спектроскопијом (IC ATR), масеном спектрометријом високе резолуције (HRMS) и мерењем оптичке ротације.

6. Литература:

- (1) Jung, M. E.; Piizzi, G. Gem-Disubstituent Effect: Theoretical Basis and Synthetic Applications. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (5), 1735–1766. <https://doi.org/10.1021/cr940337h>.

- (2) Talele, T. T. Natural-Products-Inspired Use of the Gem-Dimethyl Group in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (6), 2166–2210.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00315>.
- (3) Peterson, E. A.; Overman, L. E. Contiguous Stereogenic Quaternary Carbons: A Daunting Challenge in Natural Products Synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101* (33), 11943–11948.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0402416101>.
- (4) Büschleb, M.; Dorich, S.; Hanessian, S.; Tao, D.; Schenthal, K. B.; Overman, L. E. Synthetic Strategies toward Natural Products Containing Contiguous Stereogenic Quaternary Carbon Atoms. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (13), 4156–4186 (види илустрацију на стр. 4156 и коментар на стр. 4183). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201507549>.
- (5) Prusov, E. V. Construction of Quaternary Stereogenic Centers in the Total Synthesis of Natural Products. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (46), 14356–14358.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201706629>.